Münster 1936 No 77 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster (Westf.)
Direktor: Professor Dr. med. et phil. H. Freund.

Zur Pharmakologie des Octins.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Vorgelegt von
Adolf Fiegenbaum
aus Ahaus (Westf.)

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i.W.
1935

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster.

Dekan: Prof. Dr. Jötten.

Referent: Prof. Dr. Freund.

Nach den einführenden pharmakologischen Untersuchungen von Mügge[1]) hat Octin, ein Methyloctenylamin, eine starke spasmolytische Wirkung bei geringer Kreislaufwirksamkeit und allgemeiner Toxizität. Es wirkt stärker als Papaverin und besitzt nicht die unangenehmen Nebenwirkungen des Atropins. Octin ist deshalb in die Therapie eingeführt worden und hat sich vor allem bei spastischen Zuständen glattmuskeliger Hohlorgane und bei Gefäßspasmen vielfach bewährt. Eigene Untersuchungen bestätigen und erweitern die Kenntnis der Octinwirkung.

1. Allgemeine Wirkung und Entgiftung.

Das Vergiftungsbild des Octins bei weißen Mäusen ist nach Mügge[1]) charakterisiert durch Erregung und tonisch-klonische Krämpfe, die mit Laufbewegungen und Opisthotonus einhergehen können. Als mittlere tödliche Gabe werden 0,16 mg pro Gramm Maus angegeben.

Die zentralerregenden Wirkungen des Octins traten auch in unseren Versuchen auf. Bei subkutaner Injektion toxischer Gaben kam es bei der weißen Maus zu starken Erregungserscheinungen und heftigen, vorwiegend klonischen Krämpfen. Letale Gaben führten durch Atemlähmung zum Tode. Vorher wurde die Atmung stark erschwert und krampfhaft. Die mittlere tödliche Dosis beträgt 0,1 mg pro Gramm Maus, ist also etwas kleiner als der von Mügge angegebene Wert.

Am Kaninchen sind bei toxischen Gaben Zuckungen, Kaubewegungen, Krämpfe, Speichelfluß und Seitenlage zu beobachten. Der Tod erfolgt meist im Krampfzustand durch Erstickung. Intravenös verabreicht führen 50 mg pro kg Kaninchen zum Tode. Bei subkutaner Injektion werden in Uebereinstimmung mit Mügge[2]) 100 mg pro kg Körpergewicht ohne toxische Erscheinungen vertragen.

[1]) H. Mügge, Klin. Wschr. 1933, 12, 381.
[2]) H. Mügge, Klin. Wschr. 1933, 12, 381.

Octin wird im Organismus relativ rasch entgiftet. Injiziert man einem Kaninchen in Abständen von je 10 Minuten 10 mg Octin, so werden 80 mg pro kg ohne irgendwelche Erscheinungen vertragen. Beträgt die injizierte Teildosis 20 mg Octin, so tritt bei 80 mg pro kg bereits der Tod ein. Bei einmaliger Injektion liegt die tödliche Gabe bei 50 mg pro kg Körpergewicht. Für die therapeutische Anwendung ergibt sich hieraus, daß auch bei öfteren Octingaben kumulative Vergiftungserscheinungen nicht zu erwarten sind.

2. Wirkung auf die Atmung.

Methodik: Das Atemvolumen wurde nach der Duserschen Methode bestimmt.

Nach der allgemeinen zentralerregenden Wirkung wäre zu erwarten, daß Octin die Atmung stimuliert. Bei letalen Gaben ist dies jedoch nicht der Fall. Die krampfhafte und verlangsamte Atmung bei der weißen Maus fiel schon bei der Toxitätsprüfung auf. In kleinen nicht krampferregenden Gaben wird die Atmung des Kaninchens in der Weise verändert, daß die Zahl der Atemzüge vorübergehend leicht abnimmt, während das Minutenvolumen ansteigt (Tab. 1 u. 2). Das durch Morphium herabgesetzte Atemvolumen wird durch Octin erhöht; die Atemfrequenz wird kaum beeinflußt (Tab. 3).

Tabelle 1

Wirkung von 3,7 mg Octin pro kg. auf die Atmung des Kaninchens.									
Kaninchen 2700 g	6	4	2	2	4	6	8	10	12
	Minuten vor			Minuten nach intravenöser Injektion von 3.7 mg Octin pro kg					
Minutenvolumen in ccm	800	780	780	1140	1280	1160	1300	960	920
Zahl der Atemzüge pro Minute	64	64	68	60	52	60	68	72	72

Tabelle 2

Wirkung von 15,4 mg Octin pro kg auf die Atmung des Kaninchens									
Kaninchen 2 600 g	6	4	2	2	4	6	8	10	
	Miuuten vor			Minuten nach intravenöser Injektion von 15.4 mg Octin pro kg					
Minutenvolumen in ccm	880	800	880	1120	1360	1520	920	840	
Zahl der Atemzüge pro Minute	80	84	80	72	68	80	84	80	

Tabelle 3

Wirkung von Octin auf die Morphinatmung des Kaninchens.									
Kaninchen I = 2 400 g	6	4	2	2	4	6	8	10	
Kaninchen II = 2 700 g	Minuten vor			Minuten nach intravenöser Injektion von 12 mg Octin pro kg					
I Minutenvolumen in ccm	480	480	480	760	560	600	720	640	
I Zahl der Atemzüge	28	28	28	32	28	28	32	28	
II Minutenvolumen in ccm	540	500	500	720	760	640	640	640	
II Zahl der Atemzüge	32	32	32	32	32	32	32	32	

3. Wirkung auf den Kreislauf.

Die Wirkung des Octins auf den Kreislauf wurde im Blutdruckversuch am Kaninchen und an der Katze untersucht. Der Blutdruck in der Carotis wurde in der üblichen Anordnung unter Verwendung der Trendelenburgschen Apparatur zur Gerinnungshemmung registriert. Die Kaninchen wurden mit Urethan, die Katzen mit Numal narkotisiert. Octin wurde in die Ohrvene bezw. in die Femoralvene injiziert.

Kleine Gaben von Octin (1—4 mg pro kg Körpergewicht) veränderten in Uebereinstimmung mit den Müggeschen Befunden [3]) den Blutdruck beider Tierarten praktisch nicht. Durch mittlere Gaben (10 mg und mehr) wird der Blutdruck gesenkt. Stärke und Dauer der depressorischen Wirkung gehen weitgehend mit der injizierten Menge parallel. Wiederholte Injektionen gleicher Octinmengen haben bei Einhaltung genügend langer Intervalle gleichstarke Wirkung. Die Octinwirkung auf den Blutdruck wird bei wiederholter Zufuhr nicht abgeschwächt. Die depressorische Wirkung des Octins ist atropinresistent. Vorbehandlung der Versuchstiere mit Atropin schwächt die blutdrucksenkende Wirkung nicht ab. Der Angriffspunkt des Octins liegt demnach nicht an den parasympathischen Nervenendigungen. An der dekapitierten Katze kann Octin in Mengen von 1—2 mg den Blutdruck mäßig erhöhen. Der durch Sympatol erhöhte Blutdruck der normalen Katze (nicht dekapitiert) wird durch geeignete Gaben von Octin gesenkt.

Während 30 mg Sympatol den Blutdruck um etwa 100 mm Hg steigern, verursacht die Kombination von 30 mg Sympatol mit 50 mg Octin nicht nur Aufhebung der Sympatolwirkung, sondern sogar tiefe Blutdrucksenkung. Es kann daraus geschlossen werden, daß die depressorische Wirkung auf einer peripher angreifenden Gefäßerweiterung beruht. Eine Beteiligung des Herzens an der Blutdrucksenkung ist, soweit der Blutdruckversuch darüber Aufschluß gibt, nicht nachzuweisen. Selbst hohe Gaben von Octin verändern die Herztätigkeit nicht in erkennbarer Weise. Am isolierten Meerschweinchen- u. Kaninchenherzen in der Langendorffschen Anordnung wird der Coronardurchfluß bei Durchströmung unter konstantem Druck durch Octin leicht vermehrt.

Die experimentellen Befunde über die Kreislaufwirkung des Octins stimmen überein mit klinischen Beobachtungen [4]) [5]) und rechtfertigen seine therapeutische Anwendung bei angiospastischen und akuten Blutdrucksteigerungen.

---

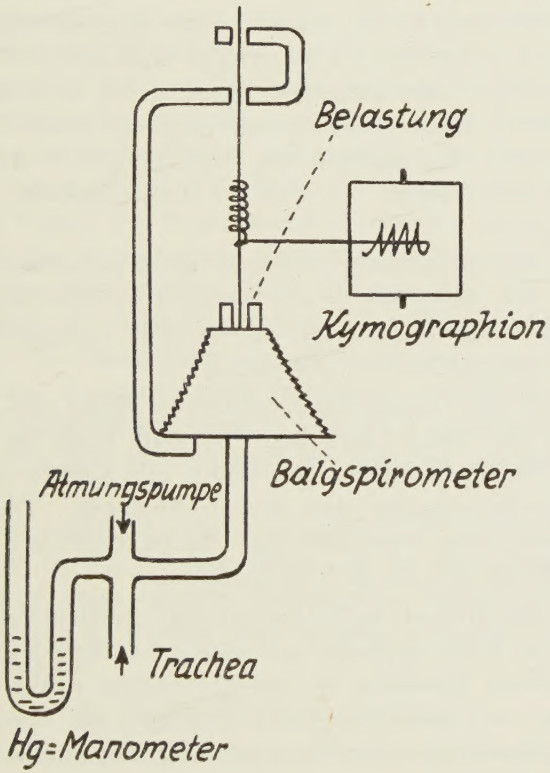
[3]) H. Mügge, Klin. Wschr. 1933, 12, 381.

[4]) I. Pal, Fortschr. Ther. 1933, 2, 70.

[5]) M. Ferency, Münch. med. Wschr. 1934, 751.

4. Wirkung auf die Bronchialmuskulatur.

Die Untersuchung am isolierten Bronchialmuskel (mit der Suspensionsmethode) ergab wohl eine erschlaffende Wirkung des Octins, die Ergebnisse waren aber nicht eindeutig.



Da aus äußeren Gründen die weitere Verfolgung dieser Frage mir nicht möglich war, hatte Herr Professor Zipf die Güte, mit einer von ihm angegebenen Methode im Pharmakologischen Institut in Königsberg die fehlenden Versuche durchzuführen, deren Ergebnisse er mir freundlichst zur Veröffentlichung überließ.

Beim Kaninchen in Urethannarkose wird nach Müggе[6]) der Pilokarpin-Bronchospasmus durch intravenöse Injektion von 1 mg Octin pro kg Körpergewicht aufgehoben. Klinisch ist Octin mit Erfolg bei Bronchospasmen (Asthma bronchiale) angewendet worden[7]) [8]). Nach eigenen Untersuchungen wirkt Octin auch an der Katze stark spasmolytisch auf die Bronchialmuskulatur.

Der Nachweis wurde erbracht unter Verwendung einer von Tiefensee und Kiese angegebenen Methode[9]) [10]). Das Verfahren beruht auf einer indirekten Messung des Atemvolumens bei offenem Thorax unter Ueberdruckatmung mit konstantem Maximaldruck. Unter den angegebenen Bedingungen ist die Veränderung des Atemvolumens ein Maß für den Tonus der Bronchialmuskulatur.

Statt des Ueberlaufspirometers mit Quecksilber als Sperrflüssigkeit, das Tiefensee[11]) und Kiese[12]) verwenden, fand, wie die nebenstehende Skizze zeigt, ein von Zipf angegebenes, registrierendes Balgspirometer Anwendung.

Ein solches Balgspirometer läßt sich leicht und mit geringen Kosten aus einem käuflichen Photobalg (6×9 cm oder kleinere Grundfläche) herstellen und besitzt alle Vorteile des Quecksilberüberlaufspirometers ohne dessen Nachteile. Die Kleinheit des Balgspirometers erleichtert sehr die Registrierung der Spirometerausschläge auf einem Kymographion.

Die mit Numal narkotisierte und tracheotomierte Katze wurde mittels Atmungspumpe mit einem konstanten Luftvolumen beatmet. Durch Belastung des Balgspirometers wurde der jeweils erforderliche maximale Atemdruck erzeugt, der durch ein Hg-Manometer kontrolliert werden konnte. Pumpenhub und Spirometerbelastung wurden so gewählt, daß am normalen Tier der

---

[6]) H. Mügge, Klin. Wschr. 1933, 12, 381.
[7]) I. Pal, Fortschr. Ther. 1933, 70.
[8]) A. Keuner, Wien. med. Wschr. 1934, 309.
[9]) K. Tiefensee, Arch. exp. Pathol. 1929, 139, 129.
[10]) M. Kiese, Arch. f. exp. Pathol. 1935, 178, 342.
[11]) K. Tiefensee, Arch. exp. Pathol. 1929, 139, 129.
[12]) M. Kiese, Arch. f. exp. Pathol. 1935, 178, 342.

größte Teil der zugeführten Luftmenge von den Lungen aufgenommen wurde und nur ein kleiner Bruchteil in das Ueberlaufspirometer gelangte. Wurde durch einen Bronchospasmus die von den Lungen aufgenommene Luftmenge kleiner, so gelangte ein entsprechender größerer Teil des Pumpenvolumens in das registrierende Spirometer und vergrößerte dessen Ausschläge.

Zur Schonung des Tieres wurde der Thorax nicht eröffnet. Die Verbindung der Pleurahöhle mit der Außenluft wurde durch Verwendung eines Jackson-Troikarts hergestellt. Die Erzeugung des Bronchialkrampfes geschah durch intravenöse Injektion kleiner Arecolinmengen (im Mittel 0,05 mg/kg). Die Einschränkung der Atmung betrug dabei etwa 50—90 %, dauerte aber nur kurze Zeit. Höhere Gaben von Arecolin und Pilokarpin wurden vermieden, weil sie die Versuchstiere durch langdauernde Asphyxie gefährden, leicht Lungenoedem oder Lungenstarre mit vollkommenem Verlust der Reaktionsfähigkeit der Bronchialmuskulatur erzeugen und die Feststellung feinerer Wirkungsunterschiede verhindern. Nach Bestimmung der wirksamen Arecolingabe wurde nach Ablauf der Reaktion Arecolin mit Octin zusammen injiziert. Zur Kontrolle wurde anschließend die Reaktion auf Arecolin erneut geprüft.

Mit dieser Methode wurde gefunden, daß durch intravenöse Injektion von bereits 0,5 mg Octin pro kg Körpergewicht der Arecolinkrampf (0,05 mg/kg) vollkommen unterdrückt wurde. 0,25 mg Octin pro kg führten noch zu einer partiellen Lösung des Bronchialkrampfes.

5. Darmwirkung des Octins.

Am isolierten Kaninchendünndarm in der Anordnung nach Magnus wirkte Octin in Uebereinstimmung mit den Ergebnissen von Mügge[13]) hemmend auf die Pendelbewegungen. Der Tonus wurde nur wenig herabgesetzt. Die geringste wirksame Konzentration betrug 1 : 5 000 000. Die durch Histamin oder Lentin erzeugte Erregung des isolierten Kaninchendarmes wurde durch geeignete Octinkonzentrationen gehemmt oder völlig aufgehoben.

[13]) H. Mügge, Klin. Wschr., 1933, 13, 381.

6. Wirkung auf den virginellen Meerschweinchenuterus.

Die Wirkung des Octins auf die glatte Muskulatur des virginellen Meerschweinchens wurde in der von Kehrer angegebenen Anordnung untersucht. Der normale Tonus der Uterusmuskulatur wurde durch Octin herabgesetzt. Die wirksame Grenzkonzentration liegt bei empfindlichen Präparaten zwischen 1 : 1—5 Millionen. Die erregende Wirkung des Lentin auf den Uterus wurde durch Octin gehemmt oder aufgehoben.

7. Wirkung auf den Blutzucker und Körpertemperatur.

Der Blutzuckerspiegel des Menschen wird durch subkutane Injektion therapeutischer Octindosen gelegentlich etwas gesteigert. Im allgemeinen wird aber der Blutzucker beim Menschen nicht beeinflußt [14]). Zu denselben Ergebnissen führten Versuche am nüchternen Kaninchen, die in der üblichen Anordnung vorgenommen wurden. Die Blutzuckerbestimmung im Ohrvenenblut geschah nach der Methode von Hagedorn und Jenssen. Octin wurde subkutan injiziert. Wie aus der Tabelle 4 hervorgeht, wird der Blutzuckerspiegel des Kaninchens durch 12 und 20 mg Octin pro kg Körpergewicht nicht beeinflußt.

Tabelle 4

Kaninchen Nr.	Octin subkutan mg/kg	Blutzucker in mg %						
		Vor der Octin-injektion	Minuten nach der Octininjektion					
			30	60	120	180	240	480
I 2 200 g	12	134	145	129	122	116	120	114
II 2 400 g	20	127	128	130	116	116	118	114

Durch dieselben Octingaben pro kg Körpergewicht wird auch die Körpertemperatur des Kaninchens nicht verändert (Tab. 5).

[14]) C. V. Medvei u. L. Feil, Klin. Wschr., 1934, 177.

Tabelle 5

Kaninchen Nr.	Octin subkutan mg/kg	Körpertemperatur, rektal in oC.					
		Vor der Octin-injektion	Minuten nach der Octininjektion				
			60	90	120	180	240
I 2 200 g	12	39	39	38,4	38,8	39	39,1
II 2 400 g	20	38,9	39,1	39	39,2	39,1	39

8. Die Wirkung des Octins auf die Diurese.

Die Einwirkung des Octins auf die Wasserdiurese interessierte wegen seiner gefäßerweiternden Wirkung. Als Versuchstiere dienten Kaninchen in Urethannarkose. Nach Freilegung beider Ureteren von einem möglichst kleinen medianen Bauchschnitt aus wurden feine Glaskanülen in die Harnleiter eingebunden. Die aus den Kanülen abfließende Harnmenge wurde in Fünfminutenportionen gesammelt und gemessen. Zur Erzielung eines konstanten Harnstromes wurde von der V. jugularis aus während des ganzen Versuches Ringerlösung mit konstanter Geschwindigkeit infundiert. Die in der Tabelle 6 aufgeführten Ergebnisse zeigen, daß Octin in Gaben von 10,7 und 6,9 mg pro kg Körpergewicht die Diurese vorübergehend steigert.

Tabelle 6

Kaninchen Nr.	Octin intrav. mg/kg	Harnmenge in ccm					
		Minuten vor Octininjekt.			Minuten nach Octininjekt.		
		15	10	5	5	10	15
I 2 800 g	10 7	13,9	14,7	14,2	18,2	14,9	13,8
II 2 900 g	6,9	32	33	31	32	35	33

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Methyloctenylamin (Octin) ist in hohen Gaben ein Krampfgift, das tonisch-klonische Krämpfe hervorruft.

2. Die mittlere tödliche Gabe des Octins beträgt für die weiße Maus bei subkutaner Zufuhr 1 mg pro Gramm Körpergewicht, für das Kaninchen bei intravenöser Injektion 50 mg pro kg.

3. Octin wird im Organismus rasch entgiftet. Oeftere Zufuhr therapeutischer Gaben führt nicht zu kumulativer Vergiftung.

4. Nicht krampfmachende Octingaben erhöhen vorübergehend das Atemvolumen des Kaninchens. Das durch Morphin herabgesetzte Atemvolumen wird vermehrt.

5. In kleinen Gaben hat Octin keinen Einfluß auf den Blutdruck des Kaninchens. Mittlere und große Dosen (über 10 mg) senken den Blutdruck durch periphere Gefäßerweiterung. Die pressorische Wirkung des Sympatols wird durch Octin gehemmt oder aufgehoben. Der Coronardurchfluß des isolierten Herzens erfährt eine leichte Zunahme.

6. Octin hebt bei der Katze in Gaben von 0,25—0,50 mg pro kg Körpergewicht den Arecolinkrampf der Bronchialmuskulatur auf.

7. Die Pendelbewegungen des isolierten Kaninchendünndarms werden durch Octin gehemmt, der Tonus nur wenig beeinflußt. Die wirksame Grenzkonzentration liegt etwa bei 1 : 5 000 000. Die Histamin- und Lentinerregung wird durch Octin abgeschwächt.

8. Am normalen isolierten Meerschweinchenuterus setzt Octin den Tonus herab. Die Lentinerregung wird abgeschwächt.

9. Blutzucker und Körpertemperatur des Kaninchens erfahren keine Aenderung durch Octin.

10. Die Diurese des Kaninchens wird durch Octin vorübergehend leicht vermehrt.

Lebenslauf.

Als Sohn der Eheleute Fritz Fiegenbaum und Sophie geb. Wieneke am 7. April 1908 in Ahaus Westf. geboren, besuchte ich dortselbst von meinem 6.—11. Lebensjahre die Volksschule. Danach war ich 5 Jahre auf der Rektoratschule meiner Vaterstadt und 4 Jahre auf der Oberrealschule in Gronau Westf., woselbst ich Ostern 1929 die Reifeprüfung bestand. Ich studierte Medizin an den Universitäten Münster und Innsbruck. In Münster bestand ich am 13. Dezember 1934 das ärztliche Staatsexamen. Mein Medizinalpraktikantenjahr verbrachte ich an der Universitäts-Ohren-, Haut- und Medizinischen Klinik in Münster.